



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

Profilaxia Pré-Exposição a VIH

Diogo Bernardo Domingues Duarte Moura

MARÇO'2017



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

Profilaxia Pré-Exposição a VIH

Diogo Bernardo Domingues Duarte Moura

Orientado por:

Joana Fernandes Solano

MARÇO'2017

RESUMO

A profilaxia pré-exposição a VIH (PrEP) consiste na utilização de fármacos antirretrovirais para prevenir a infeção por VIH em indivíduos suscetíveis. A combinação emtricitabina-tenofovir por via oral em toma diária ou intermitente é eficaz mas dispendiosa, e não substitui o preservativo na prevenção de outras infeções sexualmente transmissíveis. Em subpopulações de risco muito elevado, a PrEP é custo-efetiva, como é o caso de homens que têm relações sexuais com homens nos países desenvolvidos ou de mulheres jovens na África subsariana.

Neste artigo de revisão da literatura pretende-se abordar, de uma forma generalista, os ensaios clínicos e restantes evidências científicas relacionadas com a PrEP, normas de orientação clínica, resultados já disponíveis da prática clínica e previsões quanto ao seu impacto epidemiológico. Por fim, será apresentada uma proposta para a utilização da PrEP em Portugal.

Palavras-chave: Profilaxia pré-exposição a VIH, PrEP, VIH, Emtricitabina, Tenofovir, Infeções sexualmente transmissíveis.

ABSTRACT

Preexposure HIV prophylaxis (PrEP) consists of using antiretroviral drugs to prevent HIV infection on susceptible individuals. Emtricitabine-tenofovir *per os* daily or on demand is effective but also expensive and it does not replace condoms on the prevention of other sexually transmitted infections. In higher risk subpopulations PrEP is cost-effective, such as men who have sex with men in developed countries or young women in sub-Saharan Africa.

This paper aims to review literature on PrEP, such as the clinical trials and other scientific evidence, clinical guidelines, results from clinical practice and perspectives regarding its epidemiological impact. At last, a proposal regarding PrEP use in Portugal will be discussed.

Keywords: HIV pre-exposure prophylaxis, PrEP, HIV, Emtricitabine, Tenofovir, Sexually transmitted infections.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

ÍNDICE GERAL

1. ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	1
2. ÍNDICE DE TABELAS	1
3. AGRADECIMENTOS.....	2
4. INTRODUÇÃO	3
5. FÁRMACOS CONSTITUINTES DA PrEP	4
6. ENSAIOS CLÍNICOS DA PrEP	5
7. APROVAÇÃO DA PrEP	14
8. NORMAS DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA DOS CDC SOBRE A PrEP.....	15
9. A PrEP EM CASAIS SERODISCORDANTES	19
10. RESULTADOS NA PRÁTICA CLÍNICA	22
11. IMPLEMENTAÇÃO DA PrEP	25
12. IMPACTO EPIDEMIOLÓGICO DA PrEP.....	30
13. RECOMENDAÇÃO	36
14. CONCLUSÃO	38
15. BIBLIOGRAFIA.....	39

1. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ANSM – Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (França)

CDC – Centers for Disease Control (EUA)

DGS – Direção-Geral de Saúde (Portugal)

EMA – Agência Europeia de Medicamentos

EUA – Estados Unidos da América

FDA – Food and Drug Administration (EUA)

FTC – Emtricitabina

HIRI-MSM – *HIV Incidence Risk Index for Men who have Sex with Men*

HSH – Homens que têm relações sexuais com homens

IC – Intervalo de confiança

ICER – Razão de custo-efetividade incremental

INSA – Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (Portugal)

OMS – Organização Mundial de Saúde

PEP – Profilaxia pós-exposição a VIH

PrEP – Profilaxia pré-exposição a VIH

QALY – Ano ajustado por qualidade de vida

TDF – Tenofovir

TFG – Taxa de filtração glomerular

VHB – Vírus da hepatite B

VIH – Vírus de imunodeficiência humana

2. ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1 – Principais ensaios clínicos da PrEP com avaliação de eficácia na prevenção da transmissão de VIH	13
--	-----------

3. AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à Dr^a Joana Fernandes Solano pela oportunidade de concretizar este trabalho e por toda a amabilidade durante o acompanhamento do projeto.

Agradeço também à Prof. Doutora Emília Valadas, Diretora da Clínica Universitária de Doenças Infecciosas, por toda a gentileza e pelo apoio institucional.

Gostaria também de agradecer ao Dr. António Pais Lacerda, pela simpatia e pelos importantes conselhos que muito contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Dr. Fábio Cota de Medeiros, dirijo um agradecimento por toda a cordialidade e pela agradável discussão académica deste tema.

Termino agradecendo à minha Mãe e ao meu Pai, fundamentais na minha formação e na realização deste trabalho, assim como à minha Irmã, à minha Avó, à minha namorada e aos meus amigos e colegas que sempre me apoiaram ao longo do meu percurso académico.

4. INTRODUÇÃO

Após avanços significativos ao nível da terapêutica farmacológica, a infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) tornou-se uma doença crónica, quando antes significava uma evolução rápida para a sida e a morte. No entanto, esta doença representa ainda um enorme fardo social e económico, com mais de dois milhões de novos casos em todo o mundo no ano de 2015.¹

Relativamente à prevenção da transmissão de VIH, o preservativo masculino é o principal meio disponível, com elevado nível de eficácia e baixo custo, sendo útil também para a prevenção de outras infeções sexualmente transmissíveis como a infeção por vírus da hepatite B (VHB), a sífilis ou a gonorreia. O preservativo masculino encontra, no entanto, algumas barreiras na sua utilização sistemática, que impedem que a sua adesão alcance os níveis necessários para controlar totalmente a epidemia de VIH.²

A terapêutica antirretroviral para indivíduos infetados por VIH é também uma estratégia para a prevenção da transmissão deste vírus. Foi demonstrado que a terapêutica antirretroviral diminui a transmissão de VIH em casais heterossexuais e homossexuais discordantes em relação à seropositividade para VIH.^{3,4} A implementação de terapêutica antirretroviral, ao diminuir a carga viral – controlando a infecciosidade da doença – e uma vez que melhora a qualidade de vida e reduz as complicações nos indivíduos infetados, constitui uma prioridade a nível de saúde pública.^{3,4} Paralelamente, foram desenvolvidos outros estudos por forma a encontrar ferramentas adicionais no combate à transmissão de VIH. Ensaios clínicos aleatorizados demonstraram, recentemente, a eficácia da profilaxia pré-exposição a VIH (PrEP).⁵⁻¹²

A PrEP consiste na utilização de fármacos antirretrovirais para prevenir a infeção por VIH em indivíduos suscetíveis.⁵⁻¹² Pode ser administrada em regime diário ou intermitente, com tenofovir disoproxil fumarato (designado de forma simplificada por tenofovir) em associação com emtricitabina (FTC) ou apenas tenofovir (TDF).² Nos Estados Unidos da América (EUA), a PrEP foi aprovada em 2012 sob a forma de TDF-FTC em regime diário para pessoas em alto risco de infeção por VIH.¹³ Em julho de 2016, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) adicionou a PrEP às indicações para o uso de TDF-FTC na União Europeia, tornando possível a cada um dos estados-membros a aprovação da PrEP.¹⁴

Nos EUA, a utilização da PrEP continua limitada e longe das expectativas iniciais após a sua aprovação há quatro anos.¹⁵ Entre os obstáculos que têm impedido o sucesso desta nova estratégia contam-se o ceticismo motivado por receio de que haja uma diminuição do uso do preservativo masculino, dificuldades devido ao custo elevado de TDF-FTC e desconhecimento por parte dos profissionais de saúde e dos utentes.¹⁵⁻¹⁷

Na União Europeia, a França lidera a implementação da PrEP. Neste país, a PrEP é comparticipada pelo sistema público de saúde desde janeiro de 2016. A PrEP é direcionada apenas para os utentes de risco mais elevado, principalmente os homens que têm relações sexuais com homens (HSH) com comportamentos de risco, e tem-se revelado uma experiência de sucesso com elevada eficácia.¹⁸

Na África subsariana, onde a epidemia de VIH é muito mais grave do que nos países desenvolvidos, a PrEP surge como uma estratégia adicional no combate à transmissão de VIH. A PrEP destaca-se pelo facto de se poder tornar na única ferramenta de prevenção inteiramente sob o controlo da mulher, em oposição ao preservativo masculino e à terapêutica antirretroviral do parceiro infetado por VIH.¹⁹

Envolta em polémica e tratando-se de um desenvolvimento recente, procurou-se nesta revisão da literatura reunir a informação disponível a partir de ensaios clínicos, estudos com modelos matemáticos e revisões sistemáticas, de modo a esclarecer o potencial da PrEP no combate à infeção por VIH.

5. FÁRMACOS CONSTITUINTES DA PrEP

O TDF e a FTC são análogos de nucleósidos inibidores da transcriptase reversa. Estes fármacos são administrados sob a forma de pró-fármacos, sendo metabolizados a nível celular. São utilizados no tratamento da infeção por VIH desde há mais de 10 anos e têm um perfil de segurança bem conhecido, ao qual acresce um conjunto de características favoráveis à sua utilização como PrEP: são fármacos de administração diária, sem interação com fármacos antituberculosos, anticoncetivos orais ou antimaláricos e cujo desenvolvimento de resistências é pouco frequente.²⁰

No que diz respeito a farmacocinética, a FTC e o TDF apresentam comportamento diferente. Segundo modelos farmacológicos, a FTC atinge rapidamente o equilíbrio de

distribuição (*steady state*) a nível intracelular em seis a 12 horas. Já o TDF requer mais de 72 horas para atingir o equilíbrio de distribuição a nível intracelular. De forma simétrica, após a cessação da toma do fármaco, a FTC diminui a sua concentração de forma mais rápida do que o TDF. Relativamente a resistências, a FTC tem eficácia diminuída contra estirpes com a mutação M184V e/ou K65R enquanto o TDF tem uma eficácia diminuída, em menor grau do que a FTC, contra estirpes de VIH com a mutação K65R e eficácia aumentada contra estirpes com a mutação M184V (se K65R e M184V presentes, a suscetibilidade é quase idêntica à do vírus sem estas mutações [*wildtype*]).²⁰

Estudos em ratinhos transplantados com leucócitos humanos e símios demonstraram a ação protetora do TDF e da FTC contra a infeção por VIH, sendo mais eficazes quando administrados em associação (TDF-FTC) do que isoladamente. Assim, foram desenvolvidos estudos em que foi avaliada a segurança e eficácia de 300 mg de TDF e 200 mg de FTC na prevenção da infeção por VIH em humanos, sendo também esta a dose padrão de TDF-FTC na terapêutica antirretroviral.^{5,19,20}

6. ENSAIOS CLÍNICOS DA PrEP

Apresentam-se em seguida os resultados e características dos principais ensaios clínicos realizados com a FTC e o TDF no âmbito da PrEP.

6.1 TDF em mulheres heterossexuais (*the West African trial*)¹⁹

Em 2007 foram publicados os resultados do primeiro ensaio clínico sobre a segurança do TDF no âmbito da PrEP. Este estudo, em dupla ocultação e aleatorizado, comparou a administração oral diária de TDF com placebo, numa amostra de 936 mulheres heterossexuais. Não foram encontradas diferenças significativas em termos de efeitos adversos entre os dois grupos.¹⁹

6.2 TDF em gel (*CAPRISA*)⁶

O primeiro ensaio clínico da PrEP em humanos com resultados sobre eficácia foi um estudo da eficácia e segurança da aplicação de gel com TDF em mulheres, publicado

em 2010. O gel avaliado continha 1% de TDF e era de administração por via vaginal, em duas doses por cada relação sexual: a primeira dose aplicava-se 12 horas antes da relação sexual e a segunda dose nas 12 horas seguintes. O estudo, em ocultação dupla e aleatorizado, teve uma amostra de 889 mulheres. Revelou uma diminuição da incidência de infecção por VIH de 39%, atingindo os 54% no subgrupo em que a adesão foi superior a 80%. O único efeito adverso estatisticamente significativo no grupo de gel com TDF foi a diarreia ligeira a moderada e autolimitada.⁶

Este ensaio clínico teve uma eficácia diminuta – mesmo nas mulheres em que a adesão foi elevada –, tendo, no entanto, contribuído para o desenvolvimento de estratégias preventivas da infecção por VIH nas mulheres.⁶

6.3 TDF-FTC oral em HSH e mulheres transexuais (*iPrEx*)⁵

A *Preexposure Prophylaxis Initiative (iPrEx)* foi um dos principais ensaios clínicos em que a PrEP se revelou eficaz, tendo sido publicado em 2010. Este estudo aleatorizado em ocultação dupla incidiu sobre uma amostra de 2499 HSH. A administração oral em comprimido diária de TDF-FTC foi comparada com placebo. Cada participante do estudo recebeu aconselhamento sobre prevenção da infecção por VIH, tendo sido disponibilizados preservativos gratuitamente.⁵

O ensaio clínico demonstrou uma diminuição da incidência desta infecção estatisticamente significativa de 44% no grupo TDF-FTC. No entanto, a adesão à terapêutica ficou aquém do esperado: nos 77 indivíduos do grupo TDF-FTC em que foram avaliados os níveis de concentração plasmática e intracelular apenas 25 apresentavam níveis detetáveis de TDF-FTC. Igualmente a deteção de TDF-FTC ocorreu em apenas 9% dos indivíduos que desenvolveram infecção por VIH e em 51% dos indivíduos que se mantiveram seronegativos. Assim, no subgrupo de indivíduos com níveis de TDF-FTC detetáveis, verificou-se uma diminuição do risco relativo da infecção por VIH em 92%.⁵

Em relação à avaliação de segurança, a ocorrência de náuseas no grupo de TDF-FTC foi a única diferença estatisticamente significativa verificada. Estas surgiram principalmente no primeiro mês de terapêutica com TDF-FTC. Este fenómeno de alterações gastrointestinais é bem conhecido da experiência com o uso do TDF em terapêutica antirretroviral, sendo conhecido como “*Startup syndrome*”.⁵

Este estudo constituiu a base científica da aprovação da PrEP em HSH por parte da Food and Drug Association dos EUA (FDA) e da sua inclusão nas normas de orientação da prevenção da infeção por VIH em HSH por parte da Organização Mundial de Saúde (OMS) e dos Centers for Disease Control dos EUA (CDC).^{13,21,22}

6.4 TDF e TDF-FTC em homens e mulheres heterossexuais (*Partners PrEP*)⁷

O estudo *Partners PrEP* foi um ensaio clínico aleatorizado com dupla ocultação publicado em 2012. A sua amostra foi constituída por 4747 casais heterossexuais serodiscordantes para VIH, tendo sido comparada a eficácia e segurança de uma dose diária oral de TDF-FTC, TDF isoladamente e placebo nos elementos seronegativos. Os parceiros seropositivos para VIH não se encontravam sob terapêutica antirretroviral e, à data do estudo, não tinham indicação formal para iniciar terapêutica antirretroviral segundo as normas de orientação clínica em vigor nos respetivos países (Quênia e Uganda).⁷

Neste estudo, TDF-FTC teve uma eficácia de 75% e TDF de 67% na prevenção da transmissão de VIH, sem diferença estatisticamente significativa entre ambos. Nos doentes com níveis detetáveis de TDF, associados a adesão à terapêutica, a diminuição do risco relativo de infeção por VIH foi superior a 85%. Não se verificaram diferenças significativas entre os três grupos em relação à ocorrência de efeitos adversos.⁷

Em oito participantes dos grupos TDF-FTC e TDF que se encontravam com infeção aguda por VIH no início do estudo, dois apresentaram estirpes de VIH resistentes aos fármacos em causa. Um dos participantes encontrava-se no grupo TDF, tendo sido detetada a mutação K65R. No participante que se encontrava no grupo TDF-FTC foi detetada a mutação M184V. Não foram detetadas mutações nos restantes participantes que se seroconverteram durante o estudo. Este ensaio clínico foi um dos primeiros em que ocorreu infeção por estirpes de VIH resistentes a fármacos, fenómeno associado ao início da PrEP durante a infeção aguda por VIH.^{7,23}

Este estudo, juntamente com o estudo *TDF2*, motivou a aprovação da PrEP em homens e mulheres heterossexuais pela FDA e a sua inclusão nas normas de orientação de prevenção da infeção por VIH em homens e mulheres heterossexuais por parte da OMS e dos CDC.^{13,21,22}

6.5 TDF-FTC em homens e mulheres heterossexuais (TDF2)⁹

Este ensaio clínico, publicado em 2012, também avaliou a eficácia e segurança da administração diária oral de TDF-FTC.⁹

Com uma amostra de 1219 homens e mulheres heterossexuais seronegativos, este estudo demonstrou uma eficácia de 62% de TDF-FTC na prevenção da infecção por VIH. No grupo TDF-FTC as náuseas, os vômitos e as tonturas, assim como a diminuição da densidade mineral óssea, foram significativamente mais frequentes. Foram detetadas as mutações M184V e K65R no único participante do grupo TDF-FTC que se encontrava com infecção aguda por VIH no início do estudo. No entanto, não foram detetadas mutações nos restantes participantes que seroconverteram durante o estudo.⁹

6.6 TDF-FTC em mulheres heterossexuais (FEM-PrEP)⁸

Publicado em 2012, este ensaio clínico duplamente cego avaliou a eficácia e segurança da administração de uma dose diária oral de TDF-FTC em mulheres na prevenção da infecção por VIH. Foram seleccionadas 2120 mulheres seronegativas com alto risco de infecção por VIH.⁸

O estudo *FEM-PrEP* não demonstrou eficácia de TDF-FTC, tendo revelado uma diminuição do risco relativo de 6%, estatisticamente não significativa. Relativamente à adesão ao fármaco em estudo, menos de 40% das participantes no grupo TDF-FTC que se mantiveram seronegativas durante o estudo apresentaram níveis detetáveis. Os efeitos adversos mais frequentes foram as náuseas, os vômitos e a elevação sérica de alanina aminotransferase.⁸

Nas participantes do grupo TDF-FTC que seroconverteram, em três casos foi detetada a mutação M184V e noutro foi detetada a mutação M184I, que também causa resistência a FTC. Nestas quatro participantes, uma não apresentou níveis detetáveis de TDF-FTC durante 48 semanas e nas restantes três não foi possível excluir que não se encontravam em infecção aguda por VIH no início do estudo. Nas restantes participantes que seroconverteram durante o estudo, foi apenas detetada a mutação M184V em uma participante do grupo placebo.⁸

Este estudo ficou marcado pela baixa adesão, o que comprometeu a avaliação de eficácia. O facto de, ainda assim, se terem verificado efeitos adversos estatisticamente

significativos lançou dúvidas quanto à possibilidade de TDF-FTC ser menos eficaz em mulheres do que em HSH ou mesmo em homens heterossexuais.⁸

6.7 TDF-FTC e TDF por via oral e TDF em gel em mulheres heterossexuais (VOICE)²⁴

Em 2013, durante a vigésima Conferência sobre Retrovírus e Infecções Oportunistas em Atlanta, nos EUA, foram apresentados os resultados do estudo *VOICE*. Este estudo avaliou a eficácia e segurança de diferentes produtos na prevenção da infecção por VIH em mulheres. Foram testados TDF-FTC e TDF em dose diária oral e TDF 1% em gel de aplicação vaginal diária numa amostra total de 5029 mulheres.²⁴

Este estudo revelou uma eficácia de -49% para o TDF por via oral, -4% para TDF-FTC por via oral e de 15% para o TDF em gel de aplicação vaginal na prevenção da transmissão de VIH. No entanto, menos de 30% das participantes no estudo tiveram níveis detetáveis de TDF em cada um dos três grupos designados com fármaco. De nove participantes no grupo TDF-FTC que se encontravam em infecção aguda por VIH no início do estudo, em duas foi detetada a mutação M184V. Nas restantes 55 seroconversões no grupo TDF-FTC, em apenas uma participante foi detetada a mutação M184V.²⁴

Tal como no estudo *FEM-PrEP*, a baixa adesão das participantes comprometeu os resultados deste ensaio clínico em mulheres heterossexuais.^{8,24}

6.8 TDF em utilizadores de drogas injetáveis (*Bangkok Tenofovir Study*)¹⁰

Em 2013 foi publicado o resultado de outro ensaio clínico aleatorizado em dupla ocultação, o *Bangkok Tenofovir Study*. Este estudo avaliou a eficácia e segurança do TDF na prevenção da transmissão da infecção por VIH em utilizadores de drogas injetáveis. Num subgrupo de participantes foram avaliados os níveis plasmáticos de TDF.¹⁰

Neste ensaio clínico a amostra foi de 2413 utilizadores de drogas injetáveis de ambos os sexos. Foi revelada uma eficácia de 49%, com 70% de redução do risco de infecção por VIH no subconjunto de doentes com níveis detetáveis de TDF. Os efeitos adversos significativamente mais frequentes no grupo com TDF foram as náuseas, os vômitos e a elevação sérica de alanina aminotransferase.¹⁰

Este estudo esteve na base da indicação da PrEP em utilizadores de drogas injetáveis nas normas de orientação clínica de prevenção da infeção por VIH da OMS e dos CDC.^{16,17}

6.9 TDF-FTC em HSH, em regime intermitente (*IPERGAY*)¹¹

Os resultados do ensaio clínico *IPERGAY* foram publicados em dezembro de 2015. Este estudo aleatorizado em dupla ocultação avaliou a eficácia de TDF-FTC quando administrado antes e após as relações sexuais. Foram aleatorizados 400 HSH aos quais foram administradas duas doses de TDF-FTC, nas duas a 24 horas antes da relação sexual, seguidos de uma dose em cada um dos dois dias seguintes – designando-se por regime intermitente.¹¹

Este ensaio clínico apresentou uma eficácia de 86% para TDF-FTC na diminuição da transmissão de VIH quando administrado antes e após as relações sexuais. Os doentes tomaram uma mediana de 15 comprimidos de TDF-FTC por mês, o que corresponde a metade do número de comprimidos necessários por mês em regime diário. Em termos de efeitos adversos, a ocorrência de eventos gastrointestinais (náuseas e vômitos) e de eventos renais foram significativos. Os eventos renais consistiram em pequenas elevações da creatinina sérica, que ocorreram em 18% dos participantes no grupo TDF-FTC e 10% no grupo placebo. Em nenhum dos participantes foi necessário interromper o estudo devido a estas alterações. Em apenas 1% dos participantes do grupo TDF-FTC houve uma diminuição transitória da taxa de filtração glomerular para valores inferiores a 60 ml/min.¹¹

Um estudo sobre este ensaio clínico procurou avaliar se houve alterações no uso do preservativo ou dos comportamentos de risco associados ao uso da PrEP.²⁵ Os 400 HSH da amostra do ensaio clínico *IPERGAY* responderam a um questionário *online* de dois em dois meses ao longo da sua participação no estudo. Entre os participantes, 43% respondeu que utilizou PrEP sem preservativo na última vez que tinha tido relações sexuais, 29% respondeu que utilizou PrEP e preservativo em simultâneo e 12% respondeu ter usado apenas o preservativo. Não houve diferenças significativas quanto a alterações no uso do preservativo ou aumento de comportamentos de risco ao longo deste estudo. O facto de o ensaio clínico *IPERGAY* ter sido um estudo em ocultação, sem garantias de que o participante se encontrasse sob profilaxia eficaz, poderá ter contribuído para que

não ocorressem alterações no uso do preservativo ou aumento dos comportamentos de risco.²⁵

Este estudo permanece um desafio às atuais normas de orientação clínica disponíveis, uma vez estas que não defendem oficialmente a utilização da PrEP em HSH em regime intermitente.^{16,17}

6.9.1 *IPERGAY Open Label Extension*¹⁸

Após o término do ensaio clínico *IPERGAY*, o estudo de TDF-FTC intermitente foi continuado num estudo sem ocultação (*open label*), ou seja, sem comparação com placebo. Os resultados foram apresentados na 21ª Conferência Internacional sobre Sida (*AIDS* 2016) em julho de 2016, na África do Sul. A 335 HSH remanescentes da amostra de *IPERGAY* acrescentaram-se 29 HSH, numa amostra total de 362 HSH.¹⁸

Nos 18 meses de duração do estudo verificou-se apenas um caso de infeção por VIH. Relativamente ao grupo placebo de *IPERGAY*, correspondeu a uma diminuição do risco de infeção por VIH de 97%. Destaca-se que o grupo placebo não foi avaliado em simultâneo com este novo grupo.¹⁸

Em termos de comportamentos de risco, verificou-se um aumento estatisticamente significativo. Destaca-se a utilização do preservativo na última relação sexual, que diminuiu significativamente de 23% para 14%, e o aumento do número de casos de infeções sexualmente transmissíveis, de 37% dos participantes com pelo menos um diagnóstico para 58%. Os casos de gonorreia e clamidíase, cada uma diagnosticada pelo menos uma vez em 20% dos participantes, aumentaram para 33%, tal como os casos de sífilis, de 10% para 19%.¹⁸

6.10 TDF-FTC em HSH, sem ocultação (*PROUD*)¹²

Em janeiro de 2016 foram publicados os resultados de um ensaio clínico aleatorizado sem ocultação (*open label*). Foram comparados dois grupos, um em que se iniciou a PrEP com TDF-FTC de imediato e outro em que se iniciou apenas após o período de um ano. A sua amostra foi constituída por 544 HSH.¹²

Verificou-se neste estudo uma eficácia de 86% na diminuição de infecção por VIH. Não se observaram diferenças significativas entre os dois grupos quanto à ocorrência de outras infecções sexualmente transmissíveis. Foram detetadas as mutações M184V e M184I em ambos os participantes do grupo TDF-FTC de início imediato que se encontravam com infecção aguda por VIH no início do estudo. Não se detetaram mutações nos restantes participantes que sofreram seroconversão durante o estudo.¹²

Este foi o primeiro ensaio clínico sem ocultação, pelo que os participantes tinham conhecimento de que não estavam sob placebo e de que PrEP era eficaz, o que terá contribuído para a boa adesão verificada neste caso.¹²

6.12 Revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos sobre eficácia e segurança da PrEP oral²³

Em 2016 foi publicada uma revisão sistemática que avaliou a eficácia e segurança de PrEP oral contendo TDF na prevenção da infecção por VIH. O estudo incluiu uma metanálise de artigos selecionados a partir de três bases de dados digitais em abril de 2015.²³

A metanálise avaliou 18 estudos. Em diferentes populações e regimes de administração, a PrEP oral diminuiu significativamente o risco de infecção por VIH comparativamente com placebo. Nos ensaios clínicos com adesão a PrEP superior a 70% foi demonstrada uma eficácia de 70%. Os ensaios clínicos com baixa adesão a PrEP não mostraram um efeito protetor estatisticamente significativo. Não foram encontradas diferenças significativas em termos de eficácia entre TDF-FTC e o TDF.²³

Não houve diferenças significativas ao nível da ocorrência de efeitos adversos entre a PrEP e o placebo.²³

Quanto à infecção por estirpes de VIH resistentes a fármacos, a PrEP tem um risco relativo de 3,34 em relação ao placebo nos participantes que se encontravam com infecção aguda por VIH no início do ensaio clínico. Neste contexto, o risco de apresentar uma estirpe resistente a FTC é 3,72 vezes maior nos participantes que realizaram TDF-FTC. Não houve diferenças quanto à infecção por estirpes de VIH resistentes ao TDF.²³

Por fim, também não se verificaram diferenças quanto a alterações do comportamento sexual relacionadas com a PrEP.²³

6.13 Principais ensaios clínicos da PrEP com avaliação de eficácia na diminuição da transmissão de VIH

O resumo das características destes ensaios clínicos apresenta-se na tabela 1.

Tabela 1 – Principais ensaios clínicos da PrEP com avaliação de eficácia na diminuição da transmissão de VIH

Ensaio Clínico	Ano de publicação	População	Amostra	Eficácia (IC 95%)	Valor de p	Eficácia c/ adesão (IC 95%)	Valor de p	Fármaco	Regime de administração
<i>CAPRISA</i> ⁶	2010	Mulheres heterossexuais	889	39% (6,60)	0,017	54% (4,80)	0,025	TDF em gel	Aplicação antes e após a relação
<i>iPrEx</i> ⁵	2010	HSH	2499	44% (15,63)	0,005	92% (40,99)	<0,001	TDF-FTC	Diário
<i>FEM-PrEP</i> ⁸	2012	Mulheres heterossexuais	2120	6% (-52,41)	0,81	-	-	TDF-FTC	Diário
<i>Partners PrEP</i> ⁷	2012	Homens e mulheres heterossexuais	4747	75% (40,98)	0,001	90% (56,98)	0,002	TDF-FTC	Diário
				67% (44,81)	0,001	86% (57,95)	<0,001	TDF	Diário
<i>TDF2</i> ⁹	2012	Homens e mulheres heterossexuais	1219	62% (22,83)	0,03	-	-	TDF-FTC	Diário
<i>Bangkok Tenofovir Study</i> ¹⁰	2013	Utilizadores de drogas injetáveis	2413	49% (6,72)	0,01	70% (2,91)	0,04	TDF	Diário
<i>VOICE</i> ²⁴	2015	Mulheres heterossexuais	5029	-4% (-49,27)	0,81	17% (-76,61)	0,62	TDF-FTC	Diário
				-49% (-129,3)	0,07	45% (-14,74)	0,11	TDF	Diário
				14,5% (-21,49)	0,37	67% (8,80)	0,029	TDF em gel	Aplicação diária
<i>IPERGAY</i> ¹¹	2015	HSH	400	86% (40,98)	0,002	-	-	TDF-FTC	Intermitente
<i>PROUD</i> ¹²	2016	HSH	544	86% IC 90% (64,96)	0,0001	-	-	TDF-FTC	Diário, sem ocultação

7. APROVAÇÃO DA PrEP

No seguimento da publicação dos resultados destes ensaios clínicos, diversos organismos oficiais emitiram pareceres relativamente à PrEP.

7.1 Aprovação de TDF-FTC pela FDA¹³

A FDA, autoridade que aprova e fiscaliza a introdução de novos fármacos no mercado nos EUA, aprovou em 2012 o uso de TDF-FTC para a prevenção da infeção por VIH em indivíduos seronegativos. A FDA baseou-se nos resultados dos estudos *iPrEx* e *Partners PrEP*, nos quais foi demonstrada uma eficácia de 44% e 75% com o uso de TDF-FTC, respetivamente.¹³

7.2 Aprovação da PrEP em França pela Agence Nationale de Sécurité du Medicament et des Produits de Santé

Em novembro de 2015, a França foi o primeiro país da União Europeia a aprovar PrEP. A Agence Nationale de Sécurité du Medicament et des Produits de Santé da França (ANSM) emitiu uma autorização temporária para a PrEP – regime sob o qual é permitido na União Europeia introduzir medicamentos ainda não aprovados pela EMA.²⁶ Na sequência desta aprovação, foi também anunciado em janeiro de 2016 pela ANSM a comparticipação, por reembolso, da PrEP.²⁷

7.3 Recomendação para aprovação da PrEP pela EMA¹⁴

Em julho de 2016, a EMA recomendou para aprovação a autorização de introdução no mercado de TDF-FTC para PrEP, em combinação com a diminuição de comportamentos de risco, para reduzir o risco de infeção por VIH por via sexual em indivíduos de alto risco. Após a aprovação pela Comissão Europeia, cada estado membro tomará uma decisão quanto ao preço e comparticipação no contexto do sistema nacional de saúde de cada país.¹⁴

8. NORMAS DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA DOS CDC SOBRE A PrEP

Nesta secção serão revistas as normas de orientação clínica dos CDC, referindo também as normas da OMS, que são semelhantes, assim como a única referência a PrEP por parte da Direção-Geral de Saúde de Portugal (DGS).

8.1 Normas de orientação clínica dos CDC sobre a PrEP

Os CDC publicaram em 2014 normas de orientação clínica sobre PrEP nos EUA.

Considerando os resultados de ensaios clínicos que demonstraram a eficácia da PrEP na prevenção da infeção por VIH e a aprovação pela FDA, os CDC recomendam aos médicos assistentes que avaliem os utentes que sejam sexualmente ativos ou que sejam utilizadores de drogas injetáveis e que considerem propor a PrEP, enquanto opção de prevenção para aqueles indivíduos cujo comportamento sexual ou toxifílico e contexto epidemiológico os coloque em risco elevado de infeção por VIH.²²

8.1.1 Indicações da PrEP:

1. HSH

Segundo os CDC, a PrEP está indicada desde que reúnam os seguintes critérios:

- Idade igual ou superior a 18 anos;
- Sem infeção por VIH aguda ou crónica;
- Com pelo menos um parceiro sexual masculino nos últimos seis meses;
- Sem estar numa relação monogâmica com um homem seronegativo.

Têm também de cumprir pelo menos um dos seguintes critérios:

- Praticou relações sexuais sem preservativo nos últimos seis meses;
- Com qualquer diagnóstico ou referência a infeção sexualmente transmissível nos últimos seis meses ou
- Encontra-se numa relação com um parceiro masculino seropositivo.²²

2. Homens e mulheres heterossexuais

Neste grupo, as indicações para a PrEP dos CDC requerem os seguintes critérios:

- Idade igual ou superior a 18 anos;
- Sem infecção por VIH aguda ou crónica;
- Com relações sexuais com parceiros do sexo oposto nos últimos seis meses;
- Sem estar numa relação monogâmica com um parceiro seronegativo avaliado recentemente.

Têm também de cumprir pelo menos um dos seguintes critérios:

- Homem com relações sexuais com parceiros de ambos os sexos;
- Usar preservativo de forma irregular durante as relações sexuais com um ou mais parceiros de serologia para VIH desconhecida com conhecido risco elevado de infecção por VIH ou
- Encontrar-se numa relação com um parceiro seropositivo.²²

3. Utilizadores de drogas injetáveis

Os CDC têm, por fim, indicação para a PrEP nestes indivíduos, com os critérios:

- Idade igual ou superior a 18 anos;
- Sem infecção por VIH aguda ou crónica;
- Injetou drogas não prescritas por um médico nos últimos seis meses.

Têm também de cumprir pelo menos um dos seguintes critérios:

- Partilhou equipamento de injeção ou preparação de drogas nos últimos seis meses;
- Esteve num programa de tratamento com metadona, buprenorfina ou suboxona nos últimos seis meses ou
- Tem risco sexual de infecção por VIH.²²

8.1.2 Avaliação clínica

Antes de iniciar a PrEP, os CDC recomendam que o utente realize exames laboratoriais que identifiquem contraindicações ou riscos que requeiram monitorização.²²

1. Serologia e infecção aguda por VIH

Todos os utentes devem ter exames serológicos que confirmem que não estão infetados por VIH ao começar a PrEP, como um ensaio de imunoabsorção enzimática para VIH ou um teste rápido para VIH de sangue por picada no dedo. As análises a VIH devem ser repetidas pelo menos a cada três meses, antes de renovar a prescrição da PrEP. Os utentes infetados por VIH devem suspender a PrEP e iniciar terapêutica antirretroviral, uma vez que TDF-FTC é insuficiente e está associado ao desenvolvimento de estirpes de VIH resistentes.²²

Uma vez que a PrEP se destina a pessoas de alto risco para a infecção por VIH, a própria infecção aguda por VIH tem de ser excluída no momento de avaliação para PrEP. Para isso, devem ser investigados sintomas e sinais inespecíficos de infecção viral (ou síndrome mononucleósida) que tenham ocorrido durante o mês anterior. Após o diagnóstico de síndrome mononucleósida, é necessário um resultado negativo por ensaio de imunoabsorção enzimática para VIH ou por teste de avaliação da carga viral por reação em cadeia da polimerase antes de iniciar a PrEP.²²

2. Função renal

Deve também ser avaliada a função renal antes de iniciar a PrEP, avaliando-se novamente a cada seis meses. O TDF pode provocar uma diminuição da taxa de filtração glomerular, ocasionalmente cursando com lesão renal aguda. Segundo os CDC, utentes com taxa de filtração glomerular estimada inferior a 60 ml/min não devem realizar PrEP.²²

3. Serologia de hepatites

Os fatores de risco para infecção por VIH são também os fatores de risco para infecção por VHB e vírus da hepatite C, pelo que a serologia para ambas as infeções deve ser avaliada antes de iniciar a PrEP. Adicionalmente, tanto a FTC como o TDF têm atividade contra VHB. Assim, utentes com infecção por VHB ativa que interrompam a PrEP devem ser alvo de monitorização frequente da função hepática pois a suspensão da PrEP pode causar um *flare* da infecção por VHB.²²

5.1.3 Fármacos indicados

A associação TDF-FTC é o único fármaco com evidência de segurança e eficácia aprovado pela FDA para a PrEP em adultos saudáveis em risco de infecção por VIH, sendo o fármaco recomendado pelos CDC. Foi aprovada pela FDA em regime diário, pelo que os CDC recomendam apenas este regime. No caso específico de homens e mulheres heterossexuais ou utilizadores de drogas injetáveis, o TDF isoladamente pode ser considerado uma alternativa a TDF-FTC.²²

5.1.4 Seguimento e monitorização

Os CDC recomendam que, após iniciar a PrEP, os utentes devem ser observados de três em três meses. A cada três meses, devem ser repetidos os exames serológicos para infecção por VIH e devem ser avaliados sinais e sintomas de infecção por VIH aguda para confirmar que os utentes se mantêm seronegativos. A cada seis meses deve ser avaliada a função renal e devem ser investigadas clínica e laboratorialmente outras infeções sexualmente transmissíveis, como sífilis, gonorreia ou clamidíase. Ao fim de 12 meses de PrEP deve ser avaliada a necessidade de continuar PrEP enquanto ferramenta de prevenção de infecção por VIH.²²

8.2 Normas de orientação clínica da OMS sobre a PrEP²¹

A OMS recomendou a utilização da PrEP na prevenção da infecção por VIH, pela primeira vez, em 2012. As normas de orientação clínica da OMS de 2016 são semelhantes às dos CDC. No entanto, distinguem-se pelo facto de a OMS recomendar a PrEP apenas

com o TDF, dispensando a FTC. A OMS defende esta decisão com base nos resultados da metanálise já referida, na qual não foram encontradas diferenças significativas entre o TDF e TDF-FTC.^{21,23,28}

8.3 Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH-2 de 2015 do Programa Nacional para a Infeção VIH/SIDA da DGS²⁹

A DGS não tem normas de orientação clínica relativas à PrEP. Tem, no entanto, uma breve referência a PrEP nas recomendações para o tratamento de infeção por VIH de 2015 na abordagem pré-conceção em casais serodiscordantes, que não constam das recomendações de 2016. Assim, a DGS afirmava em 2015 que poderia ser considerada a PrEP periconcepcional em casais serodiscordantes – quando apenas um dos parceiros é seropositivo para VIH. Contudo a DGS ressalva que, nos casos em que o parceiro infetado se encontra a realizar terapêutica antirretroviral, a utilidade da PrEP não está ainda estudada. Esta posição relativamente à PrEP periconcepcional é também a defendida pelos CDC.^{29–31}

9. A PrEP EM CASAIS SERODISCORDANTES

O uso da PrEP em casais serodiscordantes nos quais o parceiro seropositivo já se encontra sob terapêutica e o uso da PrEP no âmbito de uma conceção segura são temas que não são abordados nas normas de orientação clínicas gerais dos CDC mas foram referidos pela DGS.

9.1 PrEP quando o parceiro infetado se encontra sob terapêutica antirretroviral

9.1.1 Transmissão de VIH em casais heterossexuais serodiscordantes com terapêutica antirretroviral (HPTN 052)³

Como já mencionado, os CDC e a DGS referem que a utilidade da PrEP quando o parceiro infetado já se encontra sob terapêutica antirretroviral não está estudada.^{29,31} Os CDC e a DGS citam o ensaio clínico publicado em 2011, conhecido como *HPTN 052*,

que demonstrou que a terapêutica antirretroviral diminui a transmissão de VIH em casais heterossexuais serodiscordantes.³

Este estudo envolveu 1763 casais serodiscordantes e foi desenvolvido em diferentes países, sendo 54% dos casais originários de África. Foi avaliada a transmissão de VIH em dois grupos: num grupo iniciou-se de imediato terapêutica antirretroviral em doentes com contagens de linfócitos CD4 entre 350 e 550 células por mm³; no outro grupo foi iniciada apenas após a diminuição para menos de 200 células por mm³ ou após o aparecimento de sintomas relacionados com VIH. Foi também prestado aconselhamento sobre prevenção de infeção por VIH e o uso do preservativo.³

O uso do preservativo foi semelhante entre os dois grupos. Houve um total de 39 seroconversões, tendo-se verificado uma incidência de 1,2 por 100 pessoas-ano. Destas, em apenas 28 o vírus foi transmitido pelo parceiro. Das 28 transmissões, apenas uma ocorreu no grupo com terapêutica antirretroviral imediata, numa mulher, demonstrando uma eficácia de 96%. Nas restantes 27 transmissões, 67% ocorreram em homens.³

Este estudo, deixando clara a vantagem de terapêutica antirretroviral na diminuição do risco de transmissão de VIH, não exclui a utilidade da PrEP mesmo quando o parceiro infetado se encontra sob terapêutica antirretroviral. A baixa incidência de infeção por VIH neste ensaio clínico, para a qual também contribuiu o uso do preservativo, recomendam o desenvolvimento de mais estudos para consolidar o valor de eficácia da terapêutica antirretroviral na prevenção da transmissão de VIH. Este estudo também não avaliou a transmissão de VIH em casais de HSH.³

9.1.2 Transmissão de VIH em casais serodiscordantes com terapêutica antirretroviral (*PARTNER*)⁴

Em 2016, foi publicado o resultado de outro estudo sobre transmissão de VIH em casais serodiscordantes sob terapêutica antirretroviral.⁴

O estudo *PARTNER* foi um estudo observacional com dados de 888 casais serodiscordantes, dos quais 548 eram heterossexuais e 340 eram casais de HSH, durante um total de seguimento de 1238 anos-casal. Foi avaliada a transmissão de VIH ao parceiro seronegativo durante períodos de tempo em que ocorreram relações sexuais sem

preservativo quando o parceiro seropositivo, sob terapêutica antirretroviral, apresenta uma carga viral inferior a 200 cópias/ml.⁴

Verificou-se um total de 11 seroconversões, 10 das quais em HSH e uma num casal heterossexual. Nestas 11 seroconversões, em nenhuma delas o vírus foi transmitido pelo parceiro. Deste modo, a transmissão de VIH entre parceiros do mesmo casal serodiscordante foi de zero (0 – 0,3 por 100 anos-casal, intervalo de confiança de 95%). Nos casais serodiscordantes homossexuais, a transmissão de VIH foi de zero (0 – 0,8 por 100 anos-casal, intervalo de confiança de 95%). Uma vez que não houve infeções por VIH entre os parceiros de um mesmo casal, o limite superior do intervalo de confiança está relacionado com o total de anos-casal avaliado durante o estudo.⁴

Este estudo distingue-se do estudo *HPTN 052* por avaliar a transmissão de VIH no contexto da terapêutica antirretroviral, sem incluir o uso do preservativo, e distingue-se também por avaliar a transmissão em casais de HSH. Estudos de seguimento durante mais tempo permitirão estabelecer estimativas do risco mais precisas.⁴

A PrEP não substitui a terapêutica antirretroviral em casais serodiscordantes, pelo que representa neste contexto uma ferramenta adicional para a diminuição do risco de infeção por VIH.³²

9.2 PrEP na conceção segura em casais serodiscordantes

A conceção segura em casais serodiscordantes é uma finalidade da PrEP que também é promissora. A PrEP como estratégia de prevenção na conceção tem características distintas pelo facto de poder ser utilizada por um período de tempo relativamente curto.³²

Na conceção em casais serodiscordantes, há várias estratégias disponíveis, complementares entre si:

- Administrar terapêutica antirretroviral ao parceiro infetado (já discutido);
- Limitar as tentativas de conceção ao período periovulatório;
- Investigar e tratar eventuais infeções sexualmente transmissíveis, uma vez que estas aumentam o risco de transmissão de VIH;
- Recorrer à inseminação artificial quando o homem é seronegativo;

- Efetuar a lavagem do esperma por forma a remover VIH complementando depois com uma técnica de reprodução medicamente assistida – como a inseminação artificial ou fertilização *in vitro* –, no caso em que o homem se encontra infetado.³²

Associar PrEP no parceiro seronegativo à terapêutica antirretroviral no parceiro seropositivo, limitando as tentativas de conceção ao período periovulatório, poderá permitir dispensar o recurso a técnicas de reprodução medicamente assistida na conceção em casais serodiscordantes.³²

10. RESULTADOS NA PRÁTICA CLÍNICA

Em seguida apresentam-se os resultados de alguns estudos sobre a prática clínica nos EUA após a aprovação pela FDA, assim como os resultados do programa da PrEP em França.

10.1 A PrEP nos EUA

Um estudo publicado avaliou os primeiros 50 utilizadores da PrEP numa clínica de doenças infecciosas nos EUA, durante o período entre 2013 e 2014.³³

Quanto às consultas de seguimento, 70% dos utentes compareceu a pelo menos uma das consultas aos três e aos seis meses após o início da PrEP. Em 20 utentes nos quais se procedeu à deteção da concentração sérica de FTC e TDF, encontraram-se níveis compatíveis com a toma de aproximadamente quatro doses por semana em 90%. Apenas em um utente que se apresentou à consulta de seguimento dos três meses após o início da PrEP foi encontrada uma seroconversão: tinha níveis compatíveis com a toma diária e foi detetada a mutação M184V, associada a resistência a FTC.³³

Este pequeno estudo apresentou um resultado satisfatório, com 70% dos utentes a terem comparecido a pelo menos uma das consultas de seguimento.³³

Um outro estudo avaliou os resultados de programas de implementação da PrEP em três clínicas de estados diferentes dos EUA entre 2014 e 2015. Participaram 267

indivíduos a quem foi prescrita PrEP, dos quais apenas 81% requisitaram PrEP após a sua prescrição.³⁴

Num subconjunto de 171 utilizadores da PrEP em que se avaliou o seguimento durante seis meses, 72% permaneceu sob terapêutica aos três meses e apenas 57% aos seis meses. Os motivos apontados para interrupção da PrEP foram a ocorrência de efeitos adversos, mudança de habitação para outra cidade ou não comparência no seguimento. Dos 267 indivíduos, três desenvolveram infeção por VIH: um utente desenvolveu infeção aguda no início do programa, outro utente desenvolveu infeção por VIH devido a baixa adesão e outro sofreu seroconversão pouco antes de ter iniciado o programa.³⁴

Este estudo revelou dificuldades em concretizar o programa de PrEP na sua plenitude, considerando que apenas 57% dos utilizadores permaneceu sob seguimento seis meses após o início da PrEP.³⁴

Finalmente, foi desenvolvido um estudo de coorte entre 2012 e 2015 com os utilizadores da PrEP num sistema de saúde privado nos EUA. Neste estudo participaram 972 utentes, totalizando 850 pessoas-ano. Foram avaliadas a adesão e a descontinuação da PrEP com base na requisição de TDF-FTC nas farmácias, as alterações na taxa de filtração glomerular (TFG) e a ocorrência de infeções sexualmente transmissíveis, incluindo a infeção por VIH.³⁵

A média de idades dos participantes foi de 37,5 anos. A mediana do rendimento anual dos participantes foi de 74 094 \$, o que corresponde a um estrato socioeconómico elevado.³⁵

A adesão média foi de 92%. Verificou-se um risco relativo de 2,0 para adesão inferior a 80% associado a menor comparticipação financeira com custos mais elevados. A PrEP foi descontinuada em 23% dos utentes.³⁵

Nos 909 utentes em que se avaliou a creatinina sérica, 15,5% teve uma TFG inferior a 70 ml/min e 0,6% interrompeu a PrEP devido a uma diminuição da TFG. As alterações na TFG variaram consoante a idade e a TFG inicial. Os utilizadores com menos de 50 anos e uma TFG inicial superior a 90 ml/min tiveram um risco cumulativo de ter uma TFG inferior a 70 ml/min após seis meses de PrEP de apenas 1,6%. Já os utilizadores com 50 ou mais anos de idade e uma TFG inicial inferior a 90 ml/min tiveram um risco cumulativo de ter uma TFG inferior a 70 ml/min após seis meses de PrEP de 46,6%. Ter

uma TFG inicial inferior a 70 ml/min conferiu um risco relativo de 7,1, enquanto ter uma idade inferior a 30, 40 ou 50 anos conferiu um risco relativo de 0,2, 0,5, e 0,6, respetivamente.³⁵

O número de utentes com diagnósticos de clamidíase e gonorreia aumentaram ao longo do tempo neste estudo de coorte, de 8% para 14% e de 6% para 8% respetivamente. Não ocorreram seroconversões durante o uso da PrEP. No entanto, ocorreram duas seroconversões em indivíduos que descontinuaram a PrEP por perda de participação pelo seguro.³⁵

Este é um dos maiores estudos com dados sobre a prática clínica da PrEP. A população neste estudo distingue-se por ter uma média de idade superior e por pertencer a um estrato socioeconómico alto. No entanto, a ausência de seroconversões com o uso da PrEP e a excelente adesão e segurança em ambiente clínico foram claramente promissoras.³⁵

10.2 A PrEP em França

Desde janeiro até julho de 2016, iniciaram a PrEP no sistema de saúde público em França 1077 utentes, dos quais 96% eram HSH. A PrEP tem sido disponibilizada por 90 clínicas e 273 médicos creditados como médicos prescritores da PrEP. Dois terços dos utilizadores da PrEP optaram pelo regime intermitente, de acordo com o regime utilizado no ensaio clínico *IPERGAY*. O restante terço dos utilizadores da PrEP optou por tomar TDF-FTC diariamente. Entre os 1077 utilizadores da PrEP houve dois casos de infeção por VIH: um utente que já apresentava infeção aguda por VIH quando do início da PrEP e um utente que realizou doses inferiores ao esquema preconizado da PrEP.¹⁸

Neste sistema de saúde, a PrEP é disponibilizada a HSH que tenham tido relações sexuais sem preservativo com pelo menos dois parceiros nos últimos seis meses; uma infeção sexualmente transmissível no ano anterior; que tenham realizado mais do que uma profilaxia pós-exposição a VIH (PEP); ou que refiram uso de drogas. A PrEP nas outras subpopulações é considerada individualmente, mas inclui utentes com pelo menos uma infeção sexualmente transmissível ativa; com relações sexuais sem preservativo com um parceiro de uma área altamente endémica para VIH ou que seja utilizador de drogas injetáveis; ou ainda mulheres trabalhadoras do sexo que não usem o preservativo.³⁶

Relativamente aos custos associados à PrEP, o valor de 500 € mensais pelo fármaco é reembolsado pelo sistema de saúde. Acrescem o custo da consulta médica e da avaliação laboratorial, com um custo direto de 91 € para o utente.³⁶

Com apenas duas infeções por VIH em seis meses não relacionadas com a correta utilização da PrEP, num universo de 1077 utentes de alto risco, a experiência da PrEP em França tem sido positiva. França foi o país anfitrião do estudo *IPERGAY*, apresentando-se assim numa posição privilegiada para a introdução da PrEP.^{11,18}

11. IMPLEMENTAÇÃO DA PrEP

Nos primeiros anos após a aprovação da PrEP pela FDA e a recomendação em normas de orientação clínicas pelos CDC, foram identificados obstáculos na implementação da PrEP, tanto no que diz respeito aos utentes como aos médicos assistentes. De facto, existe ainda grande desconhecimento por parte dos utilizadores potenciais, algum receio dos eventuais efeitos adversos e a questão, não menos importante, dos custos associados à sua utilização. É ainda relevante a perceção que os utentes têm dos seus riscos de infeção por VIH, o estigma social relativo ao uso desta ferramenta preventiva e alguns obstáculos da comunidade médica.

11.1 Desconhecimento por parte dos utilizadores

O desconhecimento da existência da PrEP é a primeira grande barreira contra a sua implementação. Num estudo realizado numa clínica para seguimento de pessoas portadoras de VIH nos EUA em 2013, em 206 utentes apenas 15% tinham algum conhecimento sobre PrEP. No entanto, depois de serem informados sobre PrEP e a sua capacidade para diminuir o risco de infeção por VIH nos parceiros seronegativos, 92% referiu ser provável ou extremamente provável que viessem a discutir a possibilidade de utilizar a PrEP com o médico assistente.³⁷

Outro estudo foi realizado nos EUA, em 2014, com 209 HSH, com o âmbito de avaliar o conhecimento sobre a PrEP e quais os meios de informação a ser desenvolvidos. Apesar de a maioria referir ter pouco conhecimento sobre a PrEP, menos de metade

revelou interesse em saber mais sobre este método de prevenção. As principais dificuldades apontadas foram o desconhecimento sobre onde encontrar informação sobre a PrEP, a falta de tempo para procurar informação e a crença de não se encontrar em risco de infeção por VIH.³⁸

Poderão ser ferramentas úteis na sensibilização dos utentes a publicidade em cartaz sobre a PrEP e material educativo, como panfletos, nas salas de espera tanto em clínicas de cuidados primários como em clínicas especializadas.³⁹

11.2 Receio de efeitos adversos

Preocupações quanto a efeitos adversos constituem outra dificuldade, que se torna mais pertinente quando se constata que a dificuldade transversal a todos os ensaios clínicos da PrEP sob ocultação foi a adesão à terapêutica.^{38,40,41}

Relativamente aos efeitos adversos da PrEP, estes consistem nos que já foram detalhados nos ensaios clínicos: as náuseas e os vómitos principalmente durante o primeiro mês de terapêutica, ligeira diminuição da função renal e ainda uma diminuição da densidade mineral óssea sem significado clínico em mulheres, reversível com a cessação da terapêutica. Estes efeitos adversos já são conhecidos da experiência com estes fármacos no tratamento de infeção por VIH.^{42,43}

Um estudo comparou o perfil de segurança de TDF-FTC com a aspirina (fármaco de uso generalizado na diminuição do risco cardiovascular e com efeitos adversos bem conhecidos) tendo-se concluído que TDF-FTC se comparava favoravelmente – deixando-se a salvaguarda quanto a eventuais efeitos adversos a longo prazo em utentes não infetados por VIH uma vez que, dada a aprovação pela FDA apenas em 2012, ainda não decorreu tempo suficiente para estabelecer conclusões.⁴⁴

A nível da prática clínica, num estudo em que foram entrevistados 28 médicos norte-americanos experientes na prescrição da PrEP, foi referido que o impacto dos efeitos adversos foi ligeiro, tendo os sintomas graves sido raros e os utilizadores que interromperam a PrEP devido a efeitos adversos constituíram uma pequena minoria.¹⁵

11.3 Custo financeiro

O custo financeiro associado à PrEP é também um grande obstáculo à sua implementação.

O custo de TDF-FTC, sem comparticipação financeira, é de aproximadamente 1400 \$ por mês nos EUA. No mesmo estudo sobre a prática clínica com 28 médicos norte-americanos experientes na prescrição da PrEP, a burocracia necessária para a comparticipação financeira foi apontada como a principal dificuldade nos programas de PrEP.^{15,34}

Noutro estudo realizado com profissionais de três clínicas nos EUA com diferentes programas de financiamento (através de seguro privado, financiamento público ou ambos), o custo após comparticipação foi de aproximadamente 50 \$ mensais.⁴⁵

Como já abordado, em França, o custo é de 500 € por mês, sendo este valor reembolsado pelo sistema de saúde público.³⁶

11.4 Perceção diminuída do risco de infeção por VIH

A perceção do risco de infeção por VIH por parte do utilizador tem também um papel essencial na adesão a PrEP. Os utentes candidatos a PrEP frequentemente subestimam o seu risco de infeção por VIH.¹⁶

Um estudo no Canadá questionou 420 HSH por forma a comparar o risco subjetivo destes indivíduos com o risco objetivo através de uma pontuação objetiva (*HIV Incidence Risk Index for Men who have Sex with Men: HIRI-MSM*). Destes 420 HSH, 64% apresentava alto risco de infeção por VIH avaliado por pontuação objetiva enquanto apenas 27% se autoavaliava como tendo risco moderado a alto de infeção.¹⁶

Este estudo também avaliou a disposição destes HSH para realizar PrEP e concluiu que tanto pontuações objetivas de risco como autoavaliações subjetivas de risco mais elevadas se correlacionavam com uma maior disposição e vontade de utilizar a PrEP.¹⁶

11.5 Estigma social associado à PrEP

Um estudo procurou avaliar a opinião em relação à PrEP na comunidade HSH. Foram questionados 50 HSH. Apesar de o conhecimento sobre PrEP ser limitado entre os entrevistados, houve perspectivas divergentes quanto a PrEP. Para parte dos participantes, a PrEP surge como uma forma prática e eficaz de diminuir o risco de infeção por VIH, semelhante aos anticoncetivos orais. Para outros participantes, a PrEP surge como uma forma de facilitar comportamentos sociais “inaceitáveis” e a “promiscuidade”.⁴⁶

Informar sobre PrEP tendo em conta os preconceitos sociais associados irá contribuir para um programa de PrEP bem-sucedido.⁴⁶

11.6 Obstáculos por parte dos médicos assistentes

O desconhecimento e a falta de informação sobre a PrEP também são frequentes entre os médicos assistentes, mesmo entre aqueles que lidam com doentes infetados por VIH.¹⁷

Na abordagem de questões relacionadas com a sexualidade foi também referida como dificuldade a falta de à-vontade, constituindo um entrave importante na referenciação a médicos experientes em PrEP, nomeadamente a nível dos cuidados primários.¹⁵

11.7 Vias de administração alternativas

Uma vez que a adesão se revelou um obstáculo importante nos ensaios clínicos da PrEP, alguns estudos procuraram determinar se outras vias de administração poderiam ter maior recetividade por parte dos utilizadores do que a via oral.

11.7.1 Preferências de mulheres relativamente à PrEP

No ensaio clínico FEM-PrEP, como já referido, não houve resultados conclusivos sobre PrEP devido a baixa adesão. Um estudo selecionou um grupo de 150 participantes no estudo FEM-PrEP para avaliar a adesão à PrEP e identificar fatores associados a adesão, com base nos níveis de TDF plasmático e intracelular. Correlacionaram-se com

a adesão à PrEP gostar da cor ou do tamanho do comprimido, enquanto a utilização de anticoncepcionais orais e a prática de relações sexuais sem preservativo nas quatro semanas anteriores se correlacionaram com baixa adesão à PrEP.⁴⁷

Foi igualmente desenvolvido um estudo que procurou avaliar as preferências sobre PrEP das participantes no estudo *VOICE*. Foram questionadas 68 mulheres. Oitenta e um por cento das mulheres preferiu métodos de longa duração de ação, como formulações injetáveis, implantes ou anéis vaginais. As mulheres com menos de 25 anos demonstraram uma maior preferência por PrEP em comprimidos, enquanto a formulação em gel foi mais aceite entre as mulheres com mais de 25 anos.⁴⁰

Os estudos *FEM-PrEP* e *VOICE* foram desenvolvidos em países da África subsariana pelo que os dados relativos a preferências das utentes devem ser interpretados neste contexto.^{40,47}

11.7.2 Preferências de HSH relativamente à PrEP

Um estudo avaliou as preferências de 1106 HSH nos EUA. A maioria dos inquiridos indicou estar recetivo ou muito recetivo a utilizar a PrEP: em regime intermitente (62%), sob a forma de comprimidos diários (51%), injetável (53%) e em gel de aplicação antes das relações (58%).⁴⁸

Tanto a PrEP em regime intermitente como na forma de gel tiveram recetividade superior a PrEP sob a forma de comprimidos diários.⁴⁸

11.8 Prestação de cuidados contínua

Alguns autores defendem que a melhor forma de implementar um programa de PrEP, cumprindo as normas de orientação clínica dos CDC, é através de uma prestação de cuidados contínua. Assim, esta prestação de cuidados contínua iniciar-se-ia com a identificação de indivíduos em risco de infeção por VIH. Depois, seria necessário encaminhar o indivíduo em risco para um médico assistente que prescrevesse a PrEP. Em seguida, o indivíduo iniciaria o programa de PrEP, incluindo os exames laboratoriais e a avaliação da comparticipação financeira do medicamento, nos casos em que fosse necessário. Por fim, o seguimento incluiria a avaliação clínica, o aconselhamento para a

diminuição do risco de infecção por VIH, a avaliação e estímulo da adesão à PrEP e o seguimento ulterior.⁴⁵

12. IMPACTO EPIDEMIOLÓGICO DA PrEP

A PrEP surge como uma estratégia adicional no combate à transmissão de VIH. Outras estratégias incluem não só o preservativo masculino e a terapêutica antirretroviral para os indivíduos infetados por VIH, mas também a circuncisão masculina e a PEP. Diversos estudos com modelos matemáticos procuraram esclarecer as diferenças entre cada uma destas estratégias e qual o impacto a nível de saúde pública da PrEP, tendo alguns avaliado também o custo-efetividade.

12.1 PrEP e as infeções sexualmente transmissíveis

Um dos principais receios em relação à PrEP é de que, com a sua utilização, haja uma diminuição do uso do preservativo e, consequentemente, um aumento de infeções sexualmente transmissíveis.^{12,49}

12.1.1 Modelo matemático e *PROUD* sem diferenças significativas

Um estudo com modelo matemático avaliou o impacto de implementação da PrEP na prevalência de infeções gonocócicas em HSH. O estudo concluiu que não haveria um aumento da prevalência de infeções gonocócicas independentemente da percentagem da população de HSH que utilizasse a PrEP. Este estudo assumiu que haveria entre os HSH uma taxa de utilização do preservativo de 50% e que haveria nos utilizadores da PrEP uma taxa de abandono do preservativo de 40%. Assumiu também que o preservativo teria um risco de se romper ou ser usado inadequadamente de 18%.⁴⁹

No estudo *PROUD* também já fora referido que não tinham sido encontradas diferenças significativas quanto a infeções sexualmente transmissíveis, incluindo a gonorreia e a clamídiase.¹²

12.1.2 Aumento de infecções no *IPERGAY Open Label Extension* e em sistema de saúde nos EUA

Por outro lado, no estudo *IPERGAY Open Label Extension* houve uma diminuição do uso do preservativo na última relação sexual de 23% para 14%, como já referido, o que corresponde a uma taxa de abandono do preservativo de 39%. Verificou-se também o aumento do número de casos de gonorreia, clamidíase e sífilis, com 58% dos utilizadores da PrEP a terem pelo menos um diagnóstico de infeção sexualmente transmissível.¹⁸

No estudo já discutido sobre a prática clínica da PrEP num grande sistema de saúde dos EUA, a clamidíase e a gonorreia aumentaram de 8% para 14% e de 6% para 8%, respetivamente.³⁵

Assim, são necessários mais estudos para que se possa efetivamente esclarecer o papel da PrEP no evoluir dos desempenhos com comportamentos de risco.

12.2 Impacto da PrEP na prevalência e incidência da infeção por VIH

12.2.1 A PrEP em comparação com o preservativo

Outro estudo optou por comparar, através de um modelo matemático, o impacto na prevalência da infeção por VIH em prostitutas do aumento da utilização do preservativo masculino por parte dos parceiros *versus* o aumento da cobertura da PrEP nas prostitutas.⁵⁰

O estudo concluiu que aumentar a utilização do preservativo masculino em um ponto percentual teria o mesmo impacto na prevalência da infeção por VIH ao fim de cinco anos que o aumento da cobertura da PrEP em dois pontos percentuais. Na prevenção das infeções por VIH ao fim de 10 anos, o aumento de um ponto percentual na utilização do preservativo masculino seria equivalente a aumentar a cobertura da PrEP em três pontos percentuais.⁵⁰

As diferenças verificadas devem-se a duas premissas: o estudo assumiu uma eficácia de 85% para o preservativo e de 70% para a PrEP; e considerou que o preservativo protege tanto a prostituta como o cliente enquanto a PrEP protege apenas a prostituta – deixando o cliente em risco se a prostituta se infetar por VIH.⁵⁰

Este estudo revela, assim, a importância do rastreio frequente da infecção por VIH e de avaliação clínica para rastreio da infecção aguda nos utilizadores da PrEP, não só para que possa ser instituída terapêutica antirretroviral, mas também para que se previna a transmissão de VIH após a infecção.

Importa destacar também que a PrEP não constitui uma alternativa ao preservativo, tendo objetivos e funções distintas, devendo estas práticas preventivas ser utilizadas em simultâneo.

12.2.2 A PrEP em associação com as restantes estratégias existentes

Um estudo com modelo matemático avaliou o impacto potencial de múltiplas intervenções na incidência da infecção por VIH numa região de alta endemicidade no Quênia.⁵¹

Entre estas intervenções incluíram-se o aumento da abrangência das normas de orientação clínica sobre a terapêutica antirretroviral na infecção por VIH, o aumento da circuncisão masculina e a PrEP para mulheres. A região em estudo no Quênia tem uma prevalência de infecção por VIH de 22% e uma taxa de incidência de 3% ao ano. Comparou-se o impacto das referidas estratégias, ao fim de quatro anos, com a norma de orientação clínica queniana de terapêutica antirretroviral, em vigor, de medicar apenas os doentes com linfócitos CD4 ≤ 350 células por mm³.⁵¹

A incidência da infecção por VIH diminuiria 7% ao fim de quatro anos sem estratégias adicionais. Avaliando cada uma das estratégias isoladamente, disponibilizar terapêutica antirretroviral a todos os doentes infetados reconhecidos teria o maior impacto ao fim de quatro anos, diminuindo a incidência em 58%. A estratégia de instituir a PrEP nas mulheres diminuiria a incidência geral (não apenas em mulheres) entre 22 e 28%. No subgrupo das mulheres jovens entre os 15 e os 24 anos de idade, a PrEP diminuiria a incidência da infecção por VIH entre 55 a 60%. O estudo concluiu que a combinação de um aumento da abrangência de terapêutica antirretroviral de ≤ 350 para ≤ 500 células por mm³ (*guidelines* da OMS de 2013), com a circuncisão masculina e a PrEP em mulheres reduziria a incidência da infecção por VIH entre 46 a 67%.⁵¹

Lamenta-se que o estudo não tenha feito o mesmo cálculo para uma abrangência de terapêutica antirretroviral para todos os indivíduos com serologia positiva para VIH,

conforme o recomendado nas normas de orientação da OMS de 2016.²¹ O estudo deveria também ter considerado a hipótese de aumentar a utilização do preservativo. Ainda assim, destaca-se o possível impacto da PrEP na prevenção da infecção por VIH em mulheres jovens nos países em vias de desenvolvimento.^{21,51}

12.2.3 A PrEP em associação com estratégias em desenvolvimento

Um outro estudo com modelo matemático procurou maximizar a prevenção da infecção por VIH em países de elevada endemicidade, considerando também estratégias que se encontram ainda em desenvolvimento.²

Neste estudo, a par das atuais ferramentas disponíveis, foram adicionadas intervenções em desenvolvimento, disponíveis a médio prazo, como o anel vaginal enquanto PrEP de longa ação ou PrEP injetável de longa ação; e intervenções disponíveis a longo prazo, como uma vacina ou uma PrEP através de anticorpos anti-VIH.²

O estudo concluiu que a forma mais eficaz de combater a transmissão de VIH passa por uma combinação destas medidas: desenvolver em larga escala a circuncisão masculina e administrar terapêutica antirretroviral a todos os infetados por VIH, uma vez que são estratégias que já se encontram disponíveis e que têm baixo custo e elevada efetividade; proteger as prostitutas com PrEP por anel vaginal; e implementar uma vacina pois esta pode ter um grande impacto epidemiológico mesmo tendo uma eficácia reduzida.²

Segundo este estudo, a PrEP oral, por anel vaginal ou injetável ganham importância apesar do custo elevado se não for possível expandir as intervenções já disponíveis como a circuncisão masculina, terapêutica antirretroviral para todos os indivíduos seropositivos para VIH e o uso generalizado do preservativo.²

12.2.4 Incidência de VIH e fatores preditores de infecção por VIH em HSH

Foi desenvolvido um estudo numa clínica de saúde sexual na Austrália com o objetivo de determinar os fatores de risco de infecção por VIH e a sua incidência em HSH.⁵²

Nesta clínica foi feito um estudo retrospectivo de uma coorte de 5256 HSH com pelo menos dois testes serológicos a VIH no período de 2007 a 2013, constituindo um total de 6391 pessoas-ano.⁵²

Houve 81 novos diagnósticos de infeção por VIH nos 12 meses seguintes a um teste serológico negativo, o que correspondeu a uma incidência de 1,3 por 100 pessoas-ano. Os fatores associados a infeção por VIH subsequente foram a gonorreia retal (risco relativo de 3,4), a clamidíase retal (risco relativo de 2,6), o uso inconsistente de preservativo (risco relativo de 2,1), a utilização de PEP (risco relativo de 2,3) e a utilização de drogas injetáveis (risco relativo de 8,5). A incidência de VIH foi superior a 2,0 por 100 pessoas-ano nos subgrupos de HSH com quaisquer destas quatro características à data do último teste serológico negativo.⁵²

Este estudo contribuiu para esclarecer acerca do risco relativo destes fatores preditores de infeção por VIH em HSH, que constam das normas de orientação clínica.^{22,52}

12.3 Custo-efetividade da PrEP

12.3.1 Custo-efetividade por ano ajustado por qualidade de vida (QALY) em HSH nos EUA

Um estudo com um modelo matemático calculou o custo e o impacto na incidência da infeção por VIH de instituir a PrEP em HSH.⁵³

O estudo concluiu que administrar a PrEP a todos os HSH dos EUA, por um período de 20 anos, preveniria 33,5% de novas infeções por VIH, com uma razão de custo-efetividade incremental (ICER) de 1 474 000 \$ por ano ajustado por qualidade de vida (QALY). Se fossem selecionados para a PrEP, por um período de 20 anos, apenas HSH com alto risco de infeção por VIH através de um questionário com pontuação (HIRI-MSM) seria possível prevenir 5,2% das novas infeções por VIH com um ICER de 42 575 \$/QALY. Utilizando valores de eficácia da PrEP e de custo mais otimistas, como os do ensaio clínico *IPERGAY*, que revelou eficácia de 86% com um regime intermitente, seria possível prevenir entre 7,5% até 10,8% de novas infeções mantendo um ICER inferior a 100 000 \$/QALY, sendo considerado custo-efetivo.⁵³

As normas de orientação clínica dos CDC relativos à PrEP de 2014 referem uma pontuação de HIRI-MSM mais baixa, que neste estudo com modelo matemático corresponderia a uma prevenção de 12,5% de novas infeções com um ICER de 326 000 \$/QALY. No entanto, os CDC referem uma pontuação de HIRI-MSM mais baixa não por razões de custo-efetividade ou benefício em termos de saúde pública, mas sim devido ao seu valor preditivo de infeção subsequente por VIH.^{22,53}

12.3.2 Custo-efetividade da PrEP de longa duração de ação em mulheres

Um estudo com modelo matemático avaliou o custo-efetividade da PrEP sob uma formulação de longa duração de ação em mulheres jovens na África do Sul com alto risco de infeção por VIH.⁵⁴

Foram comparadas três estratégias: sem PrEP, PrEP diária com efetividade de 62% e custo por utente de 150 \$ por ano e PrEP de longa ação com efetividade de 75% e custo por doente de 220 \$. Simulou-se uma coorte de um milhão de mulheres, com uma média de idade de 18±2 anos e uma incidência de infeção por VIH de 5% por ano até que completassem 25 anos de idade – idade a partir da qual o risco de infeção diminui.⁵⁴

Com uma média de utilização da PrEP por oito anos, o risco de infeção ao longo da vida diminuiria de 630 casos em 1000 mulheres sem PrEP, para 540 em 1000 com PrEP diária e 510 em 1000 com PrEP de longa ação. Despender uma média de 1 530 \$ por mulher jovem em PrEP de longa ação permitiria poupar 1 960 \$ no custo total ao longo da vida com cuidados relacionados com a infeção por VIH, incluindo terapêutica antirretroviral e infeções oportunistas.⁵⁴

Este estudo utilizou como referência o custo de TDF-FTC de 75 \$ por pessoa por ano, tornado possível pela Clinton Health Access Initiative – organização que apoia países carenciados no tratamento de infeção por VIH –, o que ajuda a explicar o bom resultado de custo-efetividade conseguido.⁵⁵

13. RECOMENDAÇÃO

Em Portugal, segundo o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), no ano de 2015 foram contabilizados 990 novos casos de infeção por VIH. Quanto à categoria de transmissão, nos casos com informação, 388 (40,5%) ocorreram em HSH, 44 (4,6%) em utilizadores de drogas injetáveis e 522 (54,4%) em heterossexuais. Segundo a DGS, no ano 2000 tinham sido contabilizados 3214 novos casos. Quanto à categoria de transmissão: 258 (8%) tinha ocorrido em HSH, 1591 (50%) em utilizadores de drogas injetáveis e 1260 (39%) em heterossexuais. Assim, desde o ano 2000 que o número de novos casos de infeção por VIH tem vindo a diminuir, excetuando no grupo de HSH. Entre os HSH, o pico de novos casos deu-se em 2012, com 478 (29,7% do total). No entanto, em termos de fração do total, a componente de infeções nos HSH tem vindo a aumentar, tendo o valor máximo ocorrido em 2015 com os referidos 388 novos casos, correspondentes a 40,5% do total. No que diz respeito à origem dos novos casos, em 2015 28% dos novos casos ocorreram em utentes nascidos noutro país, dos quais 63% provieram da África subsariana e 23% da América latina.^{56,57}

Os dados da DGS e do INSA sobre a incidência da infeção por VIH revelam o mesmo que outros estudos nos países ocidentais: a epidemia de VIH tem um peso desproporcional entre os HSH. De acordo com a OMS, em 2014, nos países da Europa central e ocidental e da América do Norte, 49% dos novos casos de infeção por VIH ocorreram em HSH, em oposição a 36% e 1% em clientes e trabalhadores do sexo, respetivamente, e 15% em utilizadores de drogas injetáveis.^{1,56}

Nos HSH, a PrEP tem maior número de estudos demonstrativos de eficácia: os HSH constituem a única subpopulação na qual está comprovada a eficácia da PrEP em regime de administração oral intermitente. No regime do estudo *IPERGAY* é administrado TDF-FTC em duas doses nas 24 horas anteriores à relação sexual e uma dose em cada um dos dois dias seguintes; ou diariamente se os contactos sexuais desprotegidos se mantiverem. Este regime permitiu diminuir em metade o número de comprimidos tomados no estudo *IPERGAY*, diminuindo assim o custo e aumentando a adesão.¹¹

De acordo com as normas de orientação clínicas disponíveis e com diversos estudos, é possível dentro da população de HSH identificar quais os que se encontram em maior risco de infeção por VIH. De facto, são características específicas que se

correlacionam com um risco superior de infeção por VIH: a utilização de drogas injetáveis, o diagnóstico prévio de gonorreia ou clamídiase, o uso inconsistente do preservativo, o relacionamento íntimo com um parceiro VIH seropositivo ou o uso prévio da PEP.^{22,52}

Relativamente aos casos de infeção por VIH em heterossexuais, importa destacar que, em Portugal, são diagnosticados tardiamente (denominando-se *late presenters*) e numa fase avançada da doença com mais frequência do que nas outras subpopulações de risco.^{58,59}

No que diz respeito a custos financeiros, é importante não esquecer que Truvada®, a única fórmula de TDF-FTC disponível atualmente, tem um custo mensal de 500 €.³⁶

Conjugando o que foi referido, em Portugal, a PrEP deveria ser aprovada e deveria ser considerada a comparticipação para utilização nas pessoas de risco mais elevado. Assim, recomendaria seguir o modelo francês, no qual se indica a PrEP para os HSH que: tenham tido relações sexuais sem preservativo com pelo menos dois parceiros nos últimos seis meses; ou uma infeção sexualmente transmissível no ano anterior; ou que tenham realizado mais do que um esquema de PEP; ou que refiram consumo de drogas. A PrEP nas outras subpopulações deve ser avaliada individualmente, mas deve ser recomendada em indivíduos com infeção sexualmente transmissível ativa; ou que tenham relações sexuais sem preservativo com um parceiro de uma área altamente endémica ou um parceiro que seja utilizador de drogas injetáveis; ou mulheres trabalhadoras do sexo que não usem o preservativo. Os cuidados quanto à avaliação inicial e ao seguimento devem ser idênticos aos já estabelecidos nas normas de orientação clínica dos CDC.^{22,36}

A PrEP poderá, desta forma, ter um impacto positivo naquilo que é a realidade portuguesa quanto à epidemia de VIH. Sendo Portugal um país que tem primado pela contenção de despesas em todos os níveis, a PrEP ao ser direcionada para os utentes de mais elevado risco poderá, apesar do investimento inicial, representar um elevado benefício a médio e longo prazo ao conter a infeção por VIH nos seus núcleos de maior endemicidade. O uso do preservativo, a terapêutica antirretroviral nos doentes seropositivos, o rastreio da infeção por VIH – evitando o diagnóstico tardio – e as restantes estratégias de prevenção devem ser igualmente valorizadas e estimuladas, por forma a que estas se complementem entre si para um maior benefício.

14. CONCLUSÃO

A PrEP é uma estratégia eficaz no combate à transmissão de VIH. Esta não deve ser vista como uma alternativa ao preservativo: não protege contra outras infeções sexualmente transmissíveis, não é um método anticoncetivo e requer um esforço económico muito superior. No entanto, a PrEP complementa o preservativo nas circunstâncias em que este não atinge o seu objetivo, principalmente por ser incorretamente utilizado ou por se romper, por se desejar uma conceção em segurança ou enquanto alternativa por opção do utente.

Perante todos os avanços já alcançados contra a infeção por VIH, a PrEP em conjugação com as restantes estratégias significará mais um passo em direção ao controlo da epidemia de sida. Se nos países desenvolvidos esse controlo se encontra relativamente próximo, nos países em vias de desenvolvimento existe ainda um longo caminho a percorrer. Mais do que novas estratégias, nestes países é necessário uma melhoria das infraestruturas e o aprovisionamento de recursos para a instauração de medidas com eficácia estabelecida, como a disponibilidade da terapêutica antirretroviral para os doentes infetados por VIH ou o uso generalizado do preservativo. Nestes países, a PrEP, enquanto medida dispendiosa, fará sentido se utilizada em especial nas áreas de elevada endemicidade e, principalmente, quando uma formulação de longa duração de ação estiver disponível, por forma a resolver as dificuldades relacionadas com a adesão. Já nos países desenvolvidos, a infeção por VIH persiste na comunidade de HSH em contracorrente com a tendência de diminuição da prevalência noutras subpopulações. A PrEP contribuirá para diminuir esta diferença, controlando o foco de VIH e impedindo que se dissemine pelas restantes populações em risco.

Mais estudos são necessários para compreender as consequências da PrEP a longo prazo, constituindo, no entanto, uma ferramenta pronta a ser utilizada nos subgrupos de maior risco.

12. BIBLIOGRAFIA

1. Organização Mundial de Saúde. Global Aids Up to Date. 2016. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Gap_report_en.pdf. Consultado em 15 de setembro de 2016.
2. Smith JA, Anderson S-J, Harris KL, *et al.* Maximising HIV prevention by balancing the opportunities of today with the promises of tomorrow: a modelling study. *Lancet HIV*. 2016;3(7):e289-e296.
3. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, *et al.* Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(6):493-505.
4. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, *et al.* Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *Jama*. 2016;316(2):171-181.
5. Liu AY, Vargas L, Goicochea P, *et al.* Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. *N Engl J Med*. 2010;363(27):2587-2599.
6. Karim QA, Karim SSA, Frohlich JA, *et al.* Effectiveness and Safety of Tenofovir Gel, an Antiretroviral Microbicide, for the Prevention of HIV Infection in Women. *Science*. 2011;329(1):1168-1174.
7. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, *et al.* Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women. *N Engl J Med*. 2012;367(5):399-410.
8. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, *et al.* Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med*. 2012;367(5):411-422.
9. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton L a., *et al.* Antiretroviral Preexposure Prophylaxis for Heterosexual HIV Transmission in Botswana. *N Engl J Med*. 2012;367(5):423-434.
10. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, *et al.* Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:2083-2090.
11. Molina J-M, Capitant C, Spire B, *et al.* On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373:2237-2246.
12. McCormack S, Dunn DT, Desai M, *et al.* Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): Effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet*. 2016;387:53-60.
13. Jefferson E. FDA approves first drug for reducing the risk of sexually acquired HIV infection. FDA News Release. 2012. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm312210.htm>. Consultado em 8 de setembro de 2016.
14. European Medicines Agency. First medicine for HIV pre-exposure prophylaxis

- recommended for approval in the EU. 2016. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/07/news_detail_002578.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. Consultado em 15 de outubro de 2016.
15. Calabrese SK, Magnus M, Mayer KH, *et al.* Putting PrEP into practice: Lessons learned from early-adopting U.S. providers' firsthand experiences providing HIV pre-exposure prophylaxis and associated care. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157324.
 16. Wilton J, Kain T, Fowler S, *et al.* Use of an HIV-risk screening tool to identify optimal candidates for PrEP scale-up among men who have sex with men in Toronto, Canada: Disconnect between objective and subjective HIV risk. *J Int AIDS Soc*. 2016;19:20777.
 17. Scholl E. Improving outpatient implementation of preexposure prophylaxis in men who have sex with men. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2016;28(8):446–452.
 18. NAM. PrEP rollout recipients in France top 1000: full trial results report 97% effectiveness. <http://www.aidsmap.com/PrEP-rollout-recipients-in-France-top-1000-full-trial-results-report-97-effectiveness/page/3075552/>. 2016. Consultado em 20 de outubro de 2016.
 19. Trial P, Peterson L, Taylor D, *et al.* Tenofovir Disoproxil Fumarate for Prevention of HIV Infection in Women : A Phase 2 , Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *PLoS Clin Trials*. 2007;2(5):e27.
 20. Duwal S, Sunkara V, Kleist M Von. Multiscale Systems-Pharmacology Pipeline to Assess the Prophylactic Efficacy of NRTIs Against HIV-1. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2016;5:377-387.
 21. Organização Mundial de Saúde. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246200/1/9789241511124-eng.pdf>. Consultado em 20 de setembro de 2016.
 22. Centers for Disease Control and Prevention. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States – 2014 Clinical Practice Guideline. 2014. <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/PrEPguidelines2014.pdf>. Consultado em 13 de setembro de 2016.
 23. Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, *et al.* Effectiveness and safety of oral HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) for all populations: A systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2016;30:1973-1983.
 24. Mascolini M. HIV Prevention Fails in All Three VOICE Arms, as Daily Truvada PrEP Falls. 2013. http://www.natap.org/2013/CROI/croi_09.htm. Consultado em 10 de outubro de 2016.
 25. Sagaon-Teyssier L, Suzan-Monti M, Demoulin B, *et al.* Uptake of PrEP and condom and sexual risk behavior among MSM during the ANRS IPERGAY trial. *AIDS Care*. 2016;121(1):48-55.
 26. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. L'ANSM établit la RTU de Truvada dans la prophylaxie pré-exposition au VIH - Point d'information. 2015. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points->

- d-information/L-ANSM-etablit-la-RTU-de-Truvada-dans-la-prophylaxie-pre-exposition-au-VIH-Point-d-information. Consultado em 22 de outubro de 2016.
27. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. L'ANSM établit la RTU de Truvada dans la prophylaxie pré-exposition au VIH - Point d'information. 2016. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-etablit-la-RTU-de-Truvada-dans-la-prophylaxie-pre-exposition-au-VIH-Point-d-information>. Consultado em 22 de outubro de 2016.
 28. Organização Mundial de Saúde. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf. Consultado em 16 de outubro de 2016.
 29. Diniz A, Guerreiro C, Aldir I, *et al.* Recomendações portuguesas para o tratamento da infecção VIH. Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA da Direção-Geral de Saúde (Portugal). 2014. <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/recomendacoes-portuguesas-para-o-tratamento-da-infecao-por-vih-1-e-vih-2-versao-10-2015.aspx>. Consultado em 22 de outubro de 2016.
 30. Diniz A, Guerreiro C, Aldir I, *et al.* Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH-2. 2016. <http://www.pnvihsida.dgs.pt/informacao-tecnica-e-cientifica111/recomendacoes-nacionais/recomendacoes-portuguesas-para-o-tratamento-da-infecao-por-vih-1-e-vih-2--2016-versao-10.aspx>. Consultado em 22 de outubro de 2016.
 31. Centers for Disease Control and Prevention. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States - 2014 Clinical providers' supplement. 2014. <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/preprovidersupplement2014.pdf>. Consultado em 5 de novembro de 2016.
 32. Lampe MA, Smith DK, Anderson GJE, Edwards AE, Nesheim SR. Achieving safe conception in HIV-discordant couples: The potential role of oral preexposure prophylaxis (PrEP) in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(6):488.e1-488.e8.
 33. Montgomery MC, Oldenburg CE, Nunn AS, *et al.* Adherence to pre-Exposure prophylaxis for HIV prevention in a clinical setting. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157742.
 34. Chan PA, Mena L, Patel R, *et al.* Retention in care outcomes for HIV pre-exposure prophylaxis implementation programmes among men who have sex with men in three US cities. *J Int AIDS Soc*. 2016;19:20903.
 35. Marcus JL, Hurley LB, Hare CB, *et al.* Preexposure Prophylaxis for HIV Prevention in a Large Integrated Health Care System. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;73(5):540-546.
 36. NAM. Cost is biggest barrier to PrEP in Europe, ECDC report declares. 2016. <http://www.aidsmap.com/Cost-is-biggest-barrier-to-PrEP-in-Europe-ECDC-report-declares/page/3060924/#item3060927>. Consultado em 23 de outubro de 2016.

37. Jayakumaran JS, Aaron E, Gracely EJ, Schriver E, Szep Z. Knowledge, attitudes, and acceptability of pre-exposure prophylaxis among individuals living with HIV in an urban HIV clinic. *PLoS One*. 2016;11(2):e0145670.
38. Merchant R, Corner D, Garza E, Al E. Preferences for HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) information among men-who-have-sex-with-men (MSM) at community outreach settings. *J Gay Lesbian Ment Heal*. 2016;20(1):21-33.
39. Conniff J, Evensen A. Preexposure Prophylaxis (PrEP) for HIV Prevention: The Primary Care Perspective. *J Am Board Fam Med*. 2016;29:143-151.
40. Luecke EH, Cheng H, Woeber K, Nakyanzi T, Mudekunya-Mahaka IC, Van Straten A Der. Stated product formulation preferences for HIV pre-exposure prophylaxis among women in the VOICE-D (MTN-003D) study. *J Int AIDS Soc*. 2016;19(20875):1-9.
41. McMahon JM, Myers JE, Kurth AE, *et al*. Oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for prevention of HIV in serodiscordant heterosexual couples in the United States: opportunities and challenges. *AIDS Patient Care STDS*. 2014;28(9):462-474.
42. Mirembe BG, Kelly CW, Mgodi N, *et al*. Bone Mineral Density Changes Among Young, Healthy African Women Receiving Oral Tenofovir for HIV Preexposure Prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;71(3):287-294.
43. Goparaju L, Experton LS, Praschan NC, Warren-Jeanpiere L, Young MA, Kassaye S. Women want Pre-Exposure Prophylaxis but are Advised Against it by Their HIV-positive Counterparts. *J AIDS Clin Res*. 2015;6(11):1-10.
44. Kojima N, Klausner JD. Is Emtricitabine-Tenofovir Disoproxil Fumarate Pre-exposure Prophylaxis for the Prevention of Human Immunodeficiency Virus Infection Safer Than Aspirin? *Open forum Infect Dis*. 2016;3(1):ofv221.
45. Marcus JL, Volk JE, Pinder J, *et al*. Successful Implementation of HIV Preexposure Prophylaxis: Lessons Learned From Three Clinical Settings. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2016;13(2):116-124.
46. Knight R, Small W, Carson A, Shoveller J. Complex and conflicting social norms: Implications for implementation of future HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) interventions in Vancouver, Canada. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146513.
47. Corneli A, MPH P, Deese J, *et al*. FEM-PrEP: Adherence Patterns and Factors Associated With Adherence to a Daily Oral Study Product for Pre-exposure Prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;66(3):324-331.
48. Hall EW, Heneine W, Sanchez T, Sineath RC, Sullivan P. Preexposure prophylaxis modality preferences among men who have sex with men and use social media in the United States. *J Med Internet Res*. 2016;18(5):e111.
49. Escobar E, Durgham R, Dammann O, Stopka TJ. Agent-based computational model of the prevalence of gonococcal infections after the implementation of HIV pre-exposure prophylaxis guidelines. *Online J Public Health Inform*. 2015;7(3):e224.
50. Mukandavire Z, Mitchell KM, Vickerman P. Comparing the impact of increasing condom use or HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) use among female sex workers. *Epidemics*. 2016;14:62-70.

51. Blaizot S, Maman D, Riche B, *et al.* Potential impact of multiple interventions on HIV incidence in a hyperendemic region in Western Kenya: a modelling study. *BMC Infect Dis.* 2016;16:189.
52. Cheung KT, Fairley CK, Read TRH, *et al.* HIV incidence and predictors of incident HIV among men who have sex with men attending a sexual health clinic in Melbourne, Australia. *PLoS One.* 2016;11(5):e0156160.
53. Ross EL, Cinti SK, Hutton DW. Implementation and Operational Research: A Cost-Effective, Clinically Actionable Strategy for Targeting HIV Preexposure Prophylaxis to High-Risk Men Who Have Sex With Men. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;72(3):e61-e67.
54. Walensky RP, Jacobsen MM, Bekker L-G, *et al.* Potential Clinical and Economic Value of Long-Acting Preexposure Prophylaxis for South African Women at High-Risk for HIV Infection. *J Infect Dis.* 2015;213:1523-1531.
55. Clinton Health Access Initiative. 2014 Antiretroviral (ARV) Ceiling Price List. 2014. http://45.55.138.94/content/uploads/2015/05/CHAI-ARV-Ceiling-Price-2014-Final_English.pdf. Consultado em 5 de outubro de 2016.
56. Programa Nacional para a Infecção VIH, SIDA e Tuberculose, Direção de Serviços de Informação e Análise. Portugal – Infecção por VIH, SIDA e Tuberculose em números – 2015. Direção-Geral de Saúde. 2015. <https://www.dgs.pt/em-destaque/apresentacao-publica-do-relatorio-portugal-em-numeros-2015-infecao-vih-sida-e-tuberculose-pdf.aspx>. Consultado em 19 de outubro de 2016.
57. Cortes Martins H. Infecção VIH / SIDA : A Situação Em Portugal a 31 de Dezembro de 2015. Instituto Nacional de Saúde Ricardo Jorge (INSA, IP) (Portugal). 2016; Relatórios científicos e técnicos (Documento VIH/SIDA nº 147):1-74. http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/4101/3/Relat%c3%b3rio%20VIH_SIDA_2015.pdf.pdf. Consultado em 30 de janeiro de 2017.
58. Cota-Medeiros F, Afonso C, Zagalo A, Caldeira L. HIV late presenters: a retrospective cohort study on an outpatient clinic in Lisbon, 2010-2014. Póster apresentado no congresso HIV Drug Therapy Glasgow 2016, que decorreu de 23 a 26 de outubro de 2016 em Glasgow, no Reino Unido.
59. Veiga Ferraz R, Almeida F, Duro R, *et al.* Clinical characteristics of newly diagnosed HIV-infected patients and risk factors for late presentation: a Portuguese cohort. 2016. Póster apresentado no congresso HIV Drug Therapy Glasgow 2016, que decorreu de 23 a 26 de outubro de 2016 em Glasgow, no Reino Unido.